



ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И ЕЕ СТРУКТУРА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

1. Султанова Махсума Худайбергеновна
2. Рустамов Рахматжон Шухратбекович
3. Мирхамидов Мирзиёд Восилжонович

Received 20th Sep 2023,

Accepted 21st Oct 2023,

Online 23th Nov 2023

^{1,2,3} Ташкентская Медицинская Академия, Кафедра факультетской и госпитальной терапии, профессиональной патологии №1 Ташкент, Узбекистан

Аннотация: Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой мультифакторное заболевание, обусловленное сложным взаимодействием генетических и экзогенных факторов, лежащих в основе многообразных нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе гиперпродукции цитокинов, патологической активации В-клеток, нарушения внутриклеточной сигнализации Т-клеток, дефектов клиренса клеток, подвергнутых апоптозу и некрозу. Цель настоящего обзора – анализ данных литературы последних лет, касающийся распространенности и патогенетических механизмов развития поражения почек (волчаночного нефрита) при СКВ. Среди аутоиммунных заболеваний человека, СКВ распространена преимущественно среди лиц женского пола (соотношение женщин и мужчин составляет примерно 10:1). Отмечена зависимость поражения почек от степени активности и течения СКВ. Наиболее часто волчаночный нефрит возникает при остром и подостром течении СКВ. Волчаночный нефрит развивается у 60% взрослых больных с СКВ и 80% детей. Клиническая картина волчаночного нефрита, в большинстве случаев, обусловлена гистологическими изменениями. Прогностически неблагоприятными клиническими проявлениями волчаночного нефрита являются нефротическая протеинурия, артериальная гипертензия, а также снижение скорости клубочковой фильтрации в течение трех месяцев. Обнаружение субэндотелиальных депозитов, поражение более 50% клубочков, IV класс волчаночного нефрита, в том числе с очагами фибриноидного некроза и полулуниями, считаются предикторами ухудшения функции почек.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, хроническая болезнь почек, распространенность, факторы риска, хроническая почечная недостаточность

Системная красная волчанка (волчанка) - это аутоиммунное воспалительное заболевание соединительнотканной системы, характеризующееся поражением всех сосудов и накоплением фибриноидов в их стенках, а также образованием аутоантител, в частности антиядерных антител,

которые циркулируют в крови и действуют в широком диапазоне. В конечном итоге это приводит к развитию аутоиммунного воспаления.

Люпус нефрит(LN) наблюдается у 40-60% пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством. Несмотря на недавние достижения в лечении, пациенты с LN имеют высокий риск заболеваемости и смертности. Чтобы изучить важность генетических факторов, Санчес и др. Были проведены исследования для оценки генетического влияния коренных американцев на их европейских генетических предков в смешанных популяциях, населяющих Южную Америку. Это информативный способ изучения вклада генетики в контроль окружающей среды, поскольку разные люди, живущие в одной и той же популяции и в одном месте, будут иметь разное пропорциональное генетическое происхождение. Это исследование показало, что увеличение числа американских генетических потомков связано с повышенным риском LN.

Волчаночный нефрит (LN) - одно из самых тяжелых и прогностически важных проявлений Tqb. LN может развиваться одновременно с другими характерными симптомами этого заболевания (артралгия, эритема бабочки, полисерозит), иногда предшествуя им или возникая через несколько месяцев или лет после появления первых симптомов (11,14). Механизм развития волчаночного нефрита-иммунокомплекс. Антитела в результате связывания ДНК и других аутоантител с базальной мембраной почечного клубочкового аппарата приводят к активации и вовлечению воспалительных клеток в переход к клубочковому аппарату(9,10). Включение почек в патологический процесс является основной причиной смерти этой категории пациентов, обуславливающей прогноз заболевания в будущем и обуславливающей осложнения(12). Прогноз заболевания TQV одеваться является одной из проблем и заболевание, которое часто развивается с клинически тяжелым течением в результате повреждения внутренних органов. (V. I.Мазуров, 2005, Н. А.Мухин, 2009). Волчаночный нефрит (ЛН) занимает первое место по значимости поражению внутренних органов при ЧКВ и характеризуется тяжелым течением последствий (т. N.Краснова., 2008)(14). Гиперпродукция аутоантител в сочетании с повышенной апоптозной активностью также увеличивает деграцию апоптотических клеток и ядерных продуктов. В свою очередь, нарушение иммунорегуляторных функций приводит к воспалению тканей и органов. (ОХЛ К.І др. , 2011)

Материал и методы. В исследование были включены 98 больных. В основную группу вошли 45 больных СКВ с люпуснефритом. Группы сравнения составили 34 больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) и 19 пациентов с лекарственным хроническим тубулоинтерстициальным нефритом (ХТИН). Поскольку целью исследования являлась оценка гломерулярного и тубулоинтерстициального компонентов у больных СКВ, были выбраны больные с ХГН как отражающие в основном гломерулярный процесс в почках и пациенты с ХТИН, отражающие тубулоинтерстициальный процесс. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров. Характеристика больных и особенности клинического течения заболеваний представлены в табл. 1. Диагноз СКВ устанавливали согласно критериям ACR, 1997. Острое течение болезни было определено у 25 пациентов (55,5%), подострое у 8 (17,7%), хроническое у 12 (26,8%). Степень активности заболевания определяли, используя индексы SLAM [12], SLEDAI [11] и ECLAM: 17 (37,8%) больных имели минимальную степень активности, средняя

степень регистрировалась у 14 (31,1%) человек и максимальная – у 14 (31,1%) пациентов. Всем больным, включенным в исследование, определяли в сыворотке крови следующие показатели: С-реактивный белок (СРБ), ФНО- α , ТФР β 1, МХП-1. Для определения уровня цитокинов использовали иммуноферментные тест-системы фирмы Bender MedSystems (Австрия) и ДАКО (Дания). При исследовании доноров средние значения составили: ФНО- α 8,19 \pm 3,64 пг/мл; ТФР β 1 60,8 нг/мл, 44,77нг/мл, 76,17нг/мл; МХП-1, 445,06 \pm 125,26 пг/мл, 695,61 (пг/мл), верхняя граница нормы СРБ 8 мг/л, чувствительность метода 2,5мг/л.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ СКВ, ХГН, ХТИН.

СКВ (n= 45) ХГН (n=34) ХТИН (n=19)

Средний возраст больных (M \pm m, лет)	36,47 \pm 11,42	40,12 \pm 6,94	42,84 \pm 8,93
Пол больных (м/ж)	36/9	22/12	6/13
Длительность болезни (M \pm m, мес)	63,5 \pm 44,3	39,78 \pm 5,24	42,68 \pm 10,59
Концентрация белка в моче, мг/л (M \pm m)	0,5 \pm 0,10	1,89 \pm 0,44	0,11 \pm 0,0
Концентрация эритроцитов в моче п/з (M \pm m)	17,32 \pm 1,47	30,97 \pm 5,17	4,7 \pm 3,1
Концентрация мочевины в плазме, ммоль/л (M \pm m)	11,36 \pm 1,81	9,22 \pm 1,17	12,4 \pm 2,54
Клиренс калия, мл/ мин (M \pm m)	9,27 \pm 0,74	12,4 \pm 2,54	16,45 \pm 4,03
Клиренс натрия, мл/мин (M \pm m)	0,60 \pm 0,11	0,92 \pm 0,27	0,99 \pm 0,19
Клиренс кальция мл/мин (M \pm m)	2,66 \pm 0,48	6,05 \pm 1,98	3,87 \pm 0,64
Клиренс мочевины, мл/мин (M \pm m)	8,91 \pm 1,32	6,09 \pm 0,97	8,2 \pm 2,82
Количество больных, получавших лечение циклофосфаном, абс. (%)	19(42,2)	10(29,4)	0

Была проведена нефробиопсия: – у 37 (82,2%) больных СКВ (у всех пациентов верифицирован люпус-нефрит: II класс у 13 (35,7%) больных, III класс – 2 (5,4%), IV класс – 11(29,7%), V класс – 4 (10,8%), VI класс – 7(19%), I класс у обследованных больных не выявлен; –у 34 (100%) больных ХГН: в 32 (94%) случаев был выявлен 2б класс (диффузный мезангиопролиферативный гломерулонефрит), в 2 (6%) – 2в класс (диффузный пролиферативный гломерулонефрит с полулуниями); – у 16 (84,2%) больных ХТИН.

Для морфологического исследования нефробиоптатов использовалась световая микроскопия. Для оценки выраженности морфологических изменений гистологических препаратов пользовались полуколичественным методом. Активность процесса оценивалась по выраженности пролиферации эндотелиоцитов, подоцитов, мезангиоцитов, инфильтрации полинуклеарами, десквамации эпителия канальцев и клеточной инфильтрации интерстиция.

Выраженность склеротических изменений почечной ткани определялась склерозом матрикса мезангия, сегментарным склерозом/гиалинозом гломерул, наличием сморщенных клубочков, синехий петель капилляров, присутствием перигломерулярного склероза, наличием атрофии канальцев и склерозом интерстиция. Изменения со стороны мелких сосудов почки были представлены расширением или сужением просвета артерий/вен, наличием признаков васкулита, наличием склероза/ гиалиноза стенки артерий/вен, наличием периваскулярного склероза артерий/вен. Каждый из признаков в зависимости от степени его выраженности оценивался баллами (1- нет, 2- умеренные, 3- выраженные изменения).

Результаты

Группы исследованных больных существенно не отличались по возрасту и длительности заболевания. Анализ показателей цитокинового профиля у больных в основной, контрольной и группах сравнения выявил достоверное повышение ФНО- α и СРБ у пациентов с СКВ, ХГН и ХТИН по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01-0,001$). Однако наиболее высокие значения этих показателей наблюдались у больных с ХТИН ($27,65 \pm 4,94$ пг/мл; $75,67 \pm 18,51$ мг/л соответственно), самые низкие – у больных ХГН, пациенты с СКВ занимали по этим показателям промежуточное положение. Высокие цифры МХП-1 были зафиксированы у больных с люпус-нефритом и ХТИН ($766,1 \pm 95,53$; ($p < 0,001$)). Наименьшее значение данного показателя зафиксировано у больных с люпус-нефритом ($25,7 \pm 3,48$ нг/мл). Оно достоверно отличалось от показателей у больных с ХГН и ХТИН ($p < 0,001$). Хочется отметить, что самые высокие цифры ТФР- β у больных с СКВ и ХТИН едва достигали минимального значения этого показателя в контрольной группе.

При оценке изменений иммунных показателей в зависимости от активности СКВ было отмечено достоверное увеличение концентрации ФНО- α и СРБ по мере повышения степени активности волчаночного процесса. Отмечена тенденция к росту ФНО- α в зависимости от степени активности СКВ по сравнению с СРБ хотя при III степени активности регистрировался самый высокий показатель СРБ ($42,61 \pm 8,75$ мг/л, $p < 0,05$), достоверно отличавшийся от такового при I и II степенях активности СКВ. Средний уровень МХП-1 уже при I степени активности был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В дальнейшем отмечалась тенденция к повышению этого показателя при II степени активности (хотя и не достигшего $853,36 \pm 93,36$ пг/мл соответственно). Они достоверно отличались от показателей контрольной группы и больных с ХГН ($p < 0,01$). Кроме этого, было отмечено достоверное снижение концентрации ТФР- β у больных с СКВ, ХГН и ХТИН по сравнению с контрольной группой (уровня достоверности). При III степени активности был зафиксирован самый высокий уровень МХП-1, практически в 2 раза превышающий его значение при II степени активности. Аналогичная картина была получена и при анализе распределения ТФР- β . При I степени активности СКВ уровень ТФР- β был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$ по сравнению с группой доноров).

Одной из задач нашего исследования являлась также оценка гломерулярного и тубулоинтерстициального компонентов поражения почек при СКВ, ХГН и ХТИН, основанная на анализе морфологического материала. При балльной оценке морфологических изменений

нефробиоптата отдельно проводился анализ состояния клубочков и интерстиция. Поражение клубочков было зафиксировано у всех больных СКВ и его среднее значение в баллах составило $7,35 \pm 0,56$ (3,4-12,1). При этом минимальные изменения наблюдались у 13 больных (35,1%); умеренные – у 10 больных (27,0%) и выраженные у 14 больных (37,9%)

больных (37,9%). Различная выраженность склеротического процесса в клубочках, в основном умеренно выраженного, была выявлена в 19 случаях (51,4%) СКВ. При оценке пролиферативных процессов в клубочках была зафиксирована умеренная степень пролиферации у 24 пациентов (64,9%), а выраженная – у 13 (35,1%). Таким образом, гломерулярный компонент люпус-нефрита характеризовался в основном умеренным активным пролиферативным процессом с умеренными склеротическими изменениями.

При морфологическом анализе тубулоинтерстициального компонента у больных СКВ изменения интерстициальной ткани были зарегистрированы у 29 больных (78,4%), в основном выраженные, реже умеренные (16,2%). Отсутствие гистолимфоцитарной инфильтрации интерстициальной ткани было выявлено у 8 больных (21,6%). Выраженная инфильтрация отмечалась у 23 больных (62,2%), умеренная у 6 больных (16,2%), что свидетельствует о достаточно активном процессе в интерстиции. Признаки сдавления канальцев имелись у 16 больных (43,2%). При анализе наличия и выраженности склероза стромы было отмечено преобладание выраженных склеротических изменений интерстиция в 15 случаях (40,5%). В 10 (27,0%) нефробиоптатах выявлен умеренный склероз. В остальных 12 (33,0%) случаях признаки склерозирования отсутствовали. Был проведен анализ корреляционных взаимосвязей между морфологическими изменениями гломерулярного и тубулоинтерстициального компонентов почек, оцененных в баллах, с одной стороны, клинико-лабораторными и иммунологическими показателями, с другой. Получены достаточно сильные положительные корреляционные связи выраженности суммарного склеротического процесса клубочков с длительностью болезни ($r=0,54$), выраженности мочевого синдрома (протеинурия $r=0,53$; гематурия $r=0,79$), а также отрицательная зависимость с суммарной дозой применявшегося цитостатика (ЦС) ($r=-0,52$). Кроме того регистрировалась сильная положительная корреляционная связь с уровнем креатинина плазмы крови ($r=0,74$) и мочевины ($r=0,76$). Также отмечалась умеренная связь с канальцевыми изменениями (клиренс калия и мочевины: $r=0,51$ и $r=0,62$ соответственно) и показателями иммунных нарушений (ФНО- α , МХП-1 и СРБ: $r=0,54$; $r=0,61$ и $r=0,49$ соответственно). При оценке склеротических процессов в интерстициальной ткани были выявлены следующие взаимодействия: отмечена сильная положительная корреляционная связь с длительностью болезни ($r=0,87$), степенью активности СКВ ($r=0,51$), мочевым синдромом (протеинурия $r=0,53$, гематурия $r=0,75$) и отрицательная с суммарной дозой ЦС ($r=-0,45$), уровнем гемоглобина ($r=-0,82$). Кроме этого отмечалась высокая положительная корреляционная зависимость выраженности склероза интерстиция с показателями креатинина ($r=0,82$) и мочевины ($r=0,84$). Отмечены также взаимосвязи склеротического процесса в интерстициальной ткани почек с показателями канальцевых нарушений: клиренсом К ($r=-0,85$), Na ($r=-0,65$), Ca ($r=-0,81$) и мочевины ($r=-0,83$). Кроме этого получены сильные корреляционные связи интерстициального поражения с показателями иммунного воспаления. В частности, отмечались

сильные корреляционные связи с СРБ ($r=0,66$), Ат-ДНК ($r=0,46$), ФНО- α ($r=0,54$), МХП-1 ($r=0,86$) и ТФР- β 1 ($r=-0,73$).

Обсуждение

Изучение почечных биоптатов у больших групп больных показало, что вовлечение почек имеет место практически во всех случаях СКВ. Поражение почек часто развивается в начале заболевания, на фоне высокой активности процесса, иногда являясь его первым проявлением, или возникает в период обострения [1]. Важное значение в развитии нефросклероза придается формированию тубулоинтерстициального компонента. Большинство исследователей сходятся во мнении, что ключевыми медиаторами в патогенезе тубулоинтерстициальных изменений являются МХП-1 и ТФР- β [3]. В данной работе установлено наличие тубулоинтерстициального компонента в нефробиоптатах большинства больных СКВ, обнаружено повышение уровней ФНО- α , МХП-1 в сыворотке крови больных СКВ, ХГН и ХТИН по сравнению с контролем и нарастание указанных цитокинов по мере увеличения степени активности СКВ. Провоспалительные факторы, наиболее значимые на индукционном этапе тубулоинтерстициального повреждения, обеспечивают условия для последующего формирования фиброза почечной ткани, ключевым медиатором которого является ТФР- β 1 [3]. Нами было отмечено достоверное снижение уровня ТФР- β 1 во всех исследуемых группах. С учетом имеющихся в литературе данных о достоверном повышении концентрации ТФР- β 1 в моче при гломерулярных заболеваниях [14], подобная тенденция, вероятно, объясняется тем, что ТФР- β 1 активно используется в почечной ткани, определяя фибропластическую активность. Кроме этого были установлены корреляционные связи интерстициального поражения почек с рядом клинико-лабораторных и иммунологических показателей.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволяет говорить о том, что при люпус-нефрите поражение почек характеризуется сочетанными изменениями как клубочков, так и интерстициальной ткани. При этом преобладают умеренные пролиферативные и склеротические процессы в клубочках и достаточно выраженные пролиферативные и склеротические процессы в строме. Степень выраженности активного процесса сопоставима с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом и превосходит аналогичные изменения при ХГН. Важную роль в формировании патологических изменений в почках при СКВ играют МХП-1 и ТФР- β 1, динамика которых связана с активностью волчаночного процесса. Данное предположение является не окончательным и требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Попкова Т.В., Алекберова З.С., Насонов Е.Л. и др. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке // Научно-практическая ревматология. – 2004. - № 4. - С. 10-15.
2. Попкова Т.В., Алекберова З.С., Насонов Е.Л. и др. Липид- белковые показатели системы транспорта холестерина крови у больных системной красной волчанкой в зависимости от

- антифосфолипидного синдрома // Научно-практическая ревматология. – 2001. - № 5. - С. 12-18.
3. Середавкина Н.В. [и др.] Атеросклеротическое поражение коронарных артерий и цереброваскулярные повреждения у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом // Научно-практическая ревматология. – 2008. - № 3. - С. 95-101.
 4. Стенина О.А. [и др.] Распространенность и факторы риска атеросклероза у больных системной красной волчанкой // Кардиология. – 2005. - № 11. - С. 105-108.
 5. Bruse N. «Not only... but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erytematosus» // Rheumatology . - 2005. - 44. - P. 1492-1502.
 6. Jaime C., Sergio M., Toloza M. et al. Systemic Lupus Erytematosus in Multiethnic US Cohort (LUMINA) XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients // Art. Rheum. – 2005. - 52,7. – P. 2060- 2068.
 7. Jonsson H., Nived O., Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erytematosus: a prospective study of patients from a defined population // Medicine. - 1989; 68: 141- 150.
 8. Lockin M.D., Salmon J.E., Roman M.J. Atherosclerosis and lupus: A work in progress // Art. Rheum. - 2001. - 44, 10. – P. 2215- 2217.
 9. Urowitz M.B., Gladman D.D. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erytematosus // Rheumatology. – 2000. – 39. – P. 238- 244.
 10. Urowitz M.B., Gladman D.D., Ibanez D. et al. Modification of hypertension and hypercholesterolemia in patients with systemic lupus erytematosus: a quality improvement study // Ann. Rheum. Dis. - 2006. – 65. – P. 115-121